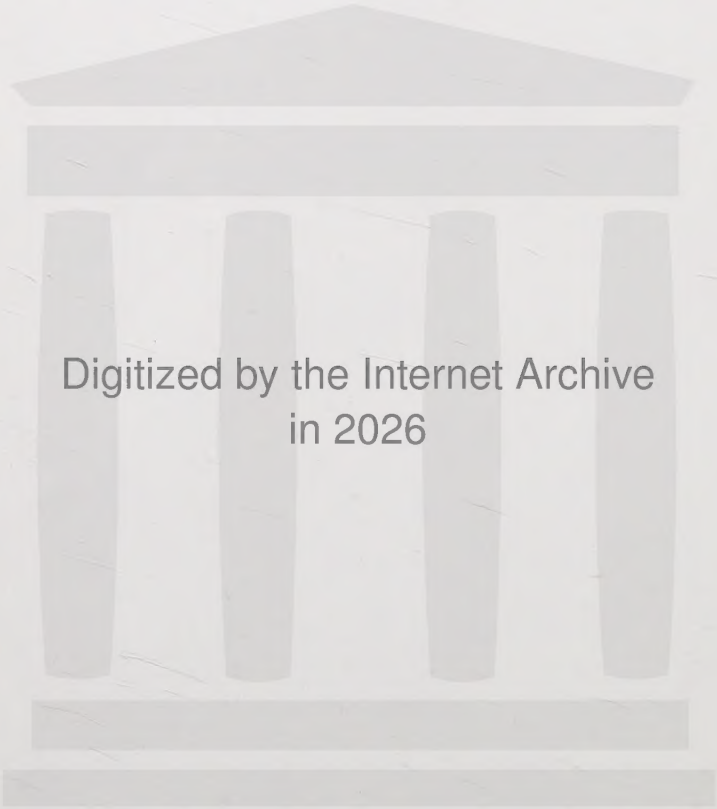
Anomalien der Magenverdauung Ein Beitrag zur Ulcusgenese

INGRID GLASL

1968


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0065

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Th. Bücher

ANOMALIEN DER MAGENVERDAUUNG

EIN BEITRAG ZUR ULCUSGENESE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Ingrid Glasl

aus

München

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H. Niemer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Th. Bücher
Dekan:	Prof. Dr. F. Marguth
Tag der mündlichen Prüfung:	1. Oktober 1968

Meiner Mutter!

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Einleitung	1
B	Allgemeiner Teil	3
	1. Fermente des Gastrointestinaltraktes und deren Eigenschaften	3
	2. An Verdauungsvorgängen beteiligte Hormone	6
	3. Vitamin B_{12} und Mucine in der Magenschleimhaut	8
	4. Zitate aus Arbeiten anderer Autoren zur Ulcusgenese	8
C	Experimenteller Teil	13
	1. Papierchromatographische Untersuchungen und deren photometrische Auswertungen an Magennüchternsäften mit Diskussion dieser Versuche	13
	2. Verdauungsversuche mit neutralen und sauren Magensäften (gravimetrische Analytik)	15
	3. Verdauungsversuch mit Lactoglobulin als Substrat mit Hilfe der Hochspannungselektrophorese	18
	4. Ein neues Verfahren der Trypsinbestimmung (gravimetrisch und photometrisch)	19

A EINLEITUNG

Die Problematik und die Erforschung ursächlicher Zusammenhänge bei der Bildung von Magen- und Duodenalgeschwüren erscheint auch heute noch keineswegs abgeschlossen. Der Grund hierfür ist wohl darin zu sehen, daß es selten ein Gebiet der Inneren Medizin gibt, in dem so zahlreiche Faktoren mit- oder gegeneinander laufen und der Untersucher würde sehr viel klarer sehen, wenn er im Einzelfall das Zusammenspiel der beteiligten Aktivatoren gleichzeitig erfassen könnte. Dies ist aber bereits beim gesunden Verdauungsvorgang kaum der Fall, geschweige bei pathologischen Situationen, z.B. beim Ulcus oder Carcinom. Es muß festgestellt werden, daß in der Gegenwart durch moderne Verfahren, z.B. durch Isolierung von Fermenten und ihre Kinetik bedeutende Fortschritte erzielt wurden. Allerdings bietet die neuere Literatur ein verwirrendes Bild von Einzelbeobachtungen. Im besonderen ist die Überschätzung des Wertes des einen oder anderen Teilvorganges der Klarheit des Gesamtbildes nicht gerade dienlich und widerspruchsvolle Angaben bedingen hin und wieder diesen Zustand von Unsicherheit. Auch ist ein zu starres Festhalten an eingefahrenen Vorstellungen auf diesen Gebieten nicht förderlich. Für diese Behauptung soll als Beleg hier ein Beispiel genannt sein:

Seit langer Zeit wird ein Magenulcus meist als Ulcus pepticum bezeichnet, d.h. ein Magengeschwür, dessen alleinige Ursache in der Selbstverdauung der Magenwandung durch Einwirkung von Pepsin bei saurem Milieu erblickt wird. So berichtet H. Schreiber[1.]:

"Ohne Säure kein Ulcus!

Diese Postulierung gilt auch für das neuerliche Geschwür im Magen oder Duodenum nach einer zuvor erfolgten Resektion. Kommt es postoperativ erneut zu einer Geschwürsbildung, so ist das Gastrin bildende Antrum nicht vollständig entfernt worden. Dies bedeutet, daß zu sparsam reseziert wurde und daß die Säureproduktion weiterbestand, was klinisch durch Nachweis von Hyperacidität bestätigt werden kann."

Diese sachlich richtige Beobachtung des Autors soll hier keineswegs in Zweifel gezogen werden. Es ist jedoch einzuwenden, daß es, wie später eindeutig bewiesen

werden wird, nicht selten Ulcera gibt, die bei neutraler bzw. schwach alkalischer Reaktion des Magensaftes bestehen und sich weiterentwickeln.

In der vorliegenden Dissertation wird nun versucht, aus verschiedener Sicht einen Beitrag zur Problematik des Magenulcus zu liefern.

B ALLGEMEINER TEIL

Um eine Grundlage für eigene Untersuchungen und anschließende Diskussionen zu haben, seien an dieser Stelle die wesentlichen Faktoren der Magenverdauung beschrieben, wie sie dem heutigen Wissensstand auf diesem Gebiet entsprechen.

1. Magenfermente und deren Eigenschaften

a) Pepsin [2.) 3.)]

Es wird aus einer nichtenzymatischen Vorstufe, dem Pepsinogen gebildet, welches autokatalytisch durch geringe Mengen von Pepsin bei $p_H < 6$ sich in dieses umwandelt. Ort seiner Bildung sind die Hauptzellen der Fundusdrüsen. Ungefähres Molgewicht ist 36 000. Auf der Höhe der Sekretion liegt das p_H bei 1,5. Das p_H-Optimum wird zwischen 1,5 und 2 angegeben. Im Nüchternsaft von Gesunden findet man häufig keine Salzsäure. Bei Vorliegen einer Gastritis oder eines Ulcus ist der p_H-Wert oft gegen 2. Die meisten Proteine werden durch Pepsin angegriffen, ausgenommen einige Protamine und Keratine. Zunächst erfolgt eine Streckung der Peptidkette. Dann tritt eine hydrolytische Spaltung an besonderen Stellen des Moleküls ein. Bevorzugt ist eine Hydrolyse der Peptidbrücke zwischen Tyrosin (Phenylalanin) und einer folgenden Aminosäure, im Ausnahmefall wie beim Insulin zwischen Leucin und Valin. Die Spaltprodukte der Pepsinverdauung sind die Peptone, die noch, wie Protein selbst eine positive Biuretreaktion ergeben wegen Vorliegen noch zahlreicher Peptidgruppen im Molekül. Es sind also noch keine freien Aminosäuren zu finden mit Ausnahme geringer Mengen von Tyrosin, wenn dieses das Ende einer Peptidkette bildet [4.)].

Die Salzsäureproduktion ist ein Energie verbrauchender (ATP) aktiver Prozeß, dessen Ort die binnenzelligen Sekretkanäle der Belegzellen ist. Da die H^+-Ionenkonzentration auf das 10^6-fache gegenüber der des Blutes gesteigert werden muß, ist eine intakte Zellatmung nötig. (In Versuchen mit isolierter Schleimhaut unter anaeroben Bedingungen wird keine HCl produziert). Es tritt im Grunde eine elektrochemische Zerlegung von Wasser ein. H^+-Ionen wandern ins Lumen der Drüsen, OH^--Ionen

werden als Hydrogenkarbonat an das Blut abgegeben:

$$CO_2 + (OH)^- \longrightarrow (HCO_3)^-$$

Diese Reaktion wird durch die in den Belegzellen stark wirksame Kohlensäureanhydrase katalysiert. Die vermehrte Bikarbonatbildung verursacht ihrerseits während des Verdauungsprozesses eine Alkalisierung des Harns, was als Beweis für den beschriebenen Vorgang zu werten ist. Schließlich werden die als Hydrogenkarbonat verlassenden $(OH)^-$-Ionen gegen äquivalente Cl^--Ionen des Blutes ausgetauscht. In pathologischen Fällen kann aus verschiedenartigen Gründen eine Achylie bestehen. Meist fehlt dem Patienten Pepsin und Salzsäure, manchmal nur letztere. Als Ursachen einer gestörten Sekretion sind zu nennen: Calcium- und Vit. B_{12}-Mangel, gesteigerte Sekretinproduktion[5.], gesteigerte Bildung von Gastrin[6.] evtl. dessen Mangel und Atrophie der Magenschleimhaut als Folge einer chronischen Gastritis.

b) Kathepsine

Es sind verschiedene Fermente ähnlicher Wirkung isoliert und auf proteolytische Eigenschaften geprüft worden. Es handelt sich immer um echte Sekretionsprodukte der Magenschleimhaut[7.]. p_H-Optimum ist 3 - 5. Kathepsin A wirkt wie Pepsin, B wie Trypsin, C wie Chymotrypsin. Außer Kathepsin A werden auch die Kathepsine B und C durch Verbindung mit Sulfhydrylgruppen aktiviert. C hat zusätzlich eine Transaminasewirkung.

c) Lab, Chymosin, Parachymosin[8.]

Im Magen ist als drittes Enzym Lab isoliert worden. Da es aber nur im Magen junger Säuger vorkommt, keinen eigentlichen proteolytischen Einfluß hat und nur bei der Milchgerinnung eine Rolle spielt, wird hier auf eine nähere Beschreibung dieses Fermentes verzichtet. Die Existenz von Chymosin und Parachymosin ist vorerst nur beim Kalb behauptet worden. Es sollen zusammenfassend die p_H-Wirkungsbereiche dargestellt sein, weil diese eine wichtige Beziehung zu eigenen Versuchen enthalten.

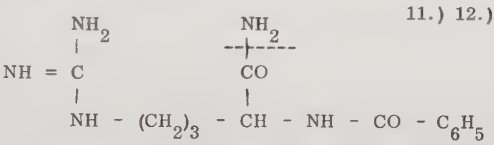
"Magenprotease" 5.)

Da zur Beurteilung pathologischer Zustände im Magen und oberen Dünndarm auch die Dünndarm- und Pankreasenzyme von Bedeutung sind, sollen im folgenden die wichtigsten Daten über diese angeführt werden.

d) Trypsin, Chymotrypsin 9.) 10.)

Auch diese Enzyme werden wie Pepsin als nichtenzymatische Vorstufen in der Pankreasdrüse gebildet. Durch die Enterokinase des Duodenums wird bei p_H 6 Trypsinogen autokatalytisch in das wirksame Trypsin umgebaut. Interessant ist, daß bei dieser Umwandlung ein Fragment (Valyl-Asparaginyl-Lysin) vom N-Ende des Trypsinogens durch Spaltung einer Lysyl-Isoleucyl-Bindung abgetrennt wird. Mol.-Gew.-Bestimmungen ergeben Werte zwischen 22 - 23 000. Optimaler p_H-Bereich zwischen 7 und 8. Die durch Trypsin katalysierte Reaktion ist charakterisiert durch Spaltung einer Peptidkette an der Stelle, wo eine basische Aminosäure z. B. Arginin oder Lysin mit der Nachbaraminosäure verbunden ist und zwar an der Carboxylgruppe, wie durch folgendes Beispiel illustriert wird:

11.) 12.)



Benzoyl - arginin - amid

Chymotrypsin wurde aus Rinderpankreas gewonnen und von Trypsin getrennt. Es zeigt gegenüber diesem starke Labwirkung. Ferner wirkt es gut auf bereits durch Pepsin oder Trypsin angedaute Proteine. Spaltprodukte sind Polypeptide und Aminosäuren.

e) Lysozym [13.)]

Dieses Ferment ist, wie die Lipase für die vorliegende Problematik ohne Bedeutung.

f) Exopeptidasen

Man unterscheidet im Magen-Darmtrakt vorkommende Enzyme, die man früher mit dem Sammelnamen Erepsin bezeichnet hat. Man kennt Carboxypeptidasen, die am Carboxylende, und Aminopeptidasen, die am Aminoende einer Peptidkette angreifen. Es werden meist nur niedere Peptide angegriffen. Ihre Spezifität scheint nicht sehr groß zu sein.

2. Hormone

An den Verdauungsvorgängen sind mehrere Inkrete von Wichtigkeit.

a) Gastrin, Histamin [14.) 15.) 16.)]

Die Erkenntnisse, die sich auf die Funktion des Gastrins und die unter seinem Einfluß stehenden Wirkungsmechanismen beziehen, sind in neuerer Zeit erheblich erweitert worden [17.)]. Es gelang, aus der Antrumschleimhaut histaminfreie, säurestimulierende Extrakte zu gewinnen, die zur Reindarstellung und Synthese von Gastrin führten. Es handelt sich um 2 strukturell verwandte Polypeptide, die aus 17 Aminosäuren mit einem endständigen Pyroglutamyl- und NH_2-Rest bestehen. Das Mol.-Gew. beträgt 2 000. Trotzdem ist die Existenz noch anderer formelmäßig verwandter Hormone wahrscheinlich. Reines Gastrin besitzt folgende Wirkungen:

1. Induktion der Sekretion von Salzsäure, Pepsin und Fermenten im Pankreas;
2. Erhöhung der Volumensekretion des Pankreas sowie von Tonus und Motilität des Magens und Dünndarms;
3. Erhöhung des Gallenblasentonus und des Leber-Galle-Flusses;
4. Hemmung der Salzsäureproduktion im Magen, sowie Senkung des Blutdruckes (letzteres nur nach Injektion hoher Gastrin-Dosen).

An den meisten Erfolgsorganen zeigt sich eine Übereinstimmung von Gastrin und Acetylcholin. Es handelt sich also grundsätzlich um vagotrope Wirkungen. Die Gas-

trinproduktion kann durch Acetylcholin potenziert werden, obwohl ein gemeinsamer Rezeptor in der Zellmembran nicht angenommen werden kann, da Gastrin gegenüber Atropin indifferent ist. Zahlreiche Beobachtungen sprechen für die Freisetzung von Histamin in den Belegzellen durch Gastrin. Jedoch wird die Weiterbildung von Gastrin durch Salzsäure gehemmt, die ja normalerweise unmittelbar dem Histamineinfluß folgt (Regelmechanismus). Gastrin entsteht nicht nur in allen Teilen der Magenschleimhaut, sondern auch in der Duodenalschleimhaut und dem Inselapparat.Eine Überproduktion von Gastrin wurde beim Zollinger-Ellison-Tumor (Inselzellenadenom) beobachtet, der sich meist durch eine Hypersekretion und Hyperacidität kenntlich macht. Unmittelbare Folgen sind Erosion der Mucosa und Ulcus pepticum. Sekundäre Hypergastrinämieen wurden bei vermindertem Gastrinabbau durch Leberschädigungen festgestellt! Nach Exstirpation des Antrum tritt eine Störung der Gastrinbildung mit folgender Hypogastrinämie auf. Man erkennt aus den einzelnen beschriebenen Befunden, daß sich die Forschung auf diesen Gebieten noch im Fluß befindet.

Es sei noch kurz auf ein Wirkprinzip hingewiesen, das einen Gastrininhibitor darstellt und das Enterogastron genannt wurde. Es bildet sich in der Dünndarmmucosa. Es hemmt also die Magensaftsekretion und kann die Magenmuskulatur zur Kontraktion anregen. In analoger Weise stimuliert ein im oberen Duodenum gebildetes Hormon, Pankreozymin, die Sekretion des Pankreas. Auch hier handelt es sich in stofflicher Hinsicht um höhere Peptide.

b) Sekretin

Dieses Inkret kommt in der Duodenalschleimhaut vor. Es wird bei Benetzung der Schleimhaut durch sauren Mageninhalt produziert und auf dem Blutweg dem Pankreas zugeführt. Auch nach Durchtrennung vegetativer Nerven tritt der Effekt ein. Das alkalische Sekret neutralisiert den Darminhalt, worauf die Sekretinbildung sistiert, bis ein neuer Schub sauren Materials erfolgt (Reglermechanismus).

3. Vitamin B_{12}

Synonyma sind Cobalamin, Castlefaktor, Extrinsicfaktor. Es wirkt nur in Kombination mit einem im Magensaft vorkommenden Prinzip (intrinsic factor). Daher das charakteristische Auftreten der Perniciosa bei Degeneration der Mucosa und Magenmißbildungen. Eine unmittelbare Beeinflussung der Verdauungskraft des Magens besteht nicht, außer einer deutlichen und das Leben bedrohenden Verschlechterung der Darmresorption. Die bestehende Achlorhydrie wird nicht beeinflußt. Feststellbar ist eine Umstimmung der Bakterienflora im Darm. B_{12} findet hier nur insofern Erwähnung, als bei dessen Mangel die allgemeine Widerstandsfähigkeit des Organismus beeinträchtigt werden kann. Der B_{12}-Gehalt des Magens beträgt 6,2 - 30 µg/100 g, der des Magensaftes 0,03 µg/100 ml.

4. Mucine

Die gesamte Oberfläche des Verdauungstraktes enthält in der Mucosa schleimhautbildende Zellen. Hier werden die sog. Mucine secerniert. Spaltungen dieser noch nicht endgültig aufgeklärten Verbindungen liefern Glucosamin und Glucuronsäure. Die Schleimschichten stellen offensichtlich durch ihre hohe Viskosität einen Schutz des Gastrointestinaltraktes gegen die Wirkung der Verdauungssekrete dar[18.]. Jedenfalls greift Pepsin die Mucine nicht an[19.], die Viskosität der Sekrete ist stark p_H-abhängig. Man findet auch bei Ulcuskranken eine hohe Viskosität der ausgeheberten Säfte, während beim Gesunden diese gering sein kann. Ein klarer Zusammenhang zwischen Ulcusgenese und Viskosität ist demnach nicht erkennbar.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich also eine Vielzahl möglicher Einflüsse auf die Verdauungstätigkeit. Bei gestörter Funktion des Magens und oberen Dünndarms (Magen-Duodenalulcus, Gastritiden) ist im einzelnen Fall eine Veränderung der Sekretionsverhältnisse gegenüber der Norm feststellbar. Relativ einfache Deutungen der Ulcusgenese bieten sich bei saurem Verdauungsmilieu an. Aus verschiedenen Ursachen wie Anlage, hormonale Ursachen, Schädigungen der Schleimhaut, psychisches Trauma, Stress kann es zu dauernder Aciditätssteigerung und zur Einleitung eines Magen- oder Duodenalulcus kommen. Zu diesem Thema sollen hier einige Autoren

zu Wort kommen:

1. Mikrozirkulation und Mastzellveränderungen beim Stressulcus [20.)]

"Virchow postulierte bereits 1853 lokale Durchblutungsstörungen für die Pathogenese des peptischen Ulcus. Zahlreiche bisherige Untersuchungen haben nicht schlüssig klären können, ob die Änderung der Magenschleimhautdurchblutung Ursache oder Folge des Geschwürs ist. Für die vorliegende Versuchsreihe wurden Albinoratten bis zu 24 St. in einem engen Käfig aus elektrisch aufgeladenem Fliegengitter immobilisiert. Während der Haft fand eine statistisch signifikante Hyperämie in den kleinen Gefäßen unterhalb des Oberflächenepithels der Magenschleimhaut schon vor der Entstehung von Ulcerationen statt. Die hyperämische Region wurde in das Geschwür einbezogen. Die Anzahl der Mastzellen in der Mucosa nahm in der Haftperiode deutlich ab. Hyperämie und Mastzellenverringerung sind unter Umständen voneinander unabhängig. Die Degranulation der Mastzellen und die dadurch mögliche Freisetzung vasoaktiver Substanzen, wie Histamin oder Serotonin, können jedoch in dem lokalisierten Gefäßprozeß eine Rolle spielen. Damit drängt sich eine neue Hypothese des Stressulcus auf: Stress, Mastzellendegeneration der Magenschleimhaut mit Freisetzung gefäßaktiver Stoffe, verminderte Resistenz gegen Andauung, Ulcus."

2. Sekretinmangel als Ulcusursache [21.)]

"Unsere Überlegungen gingen davon aus, daß Sekretin die Säuresekretion des Magens bis zu einem gewissen Grad hemmt. Sekretin wird durch Ansäuerung der Duodenalschleimhaut freigesetzt. Ist die Duodenalschleimhaut durch entzündliche, narbige oder atrophische Prozesse beeinträchtigt, so ist es denkbar, daß es zu einem Sekretinmangel kommt. Die Hemmung der Magensäureproduktion würde so beeinträchtigt werden. Bekanntlich bewirkt aber Sekretin vor allen Dingen die Sekretion des wäßrigen alkalischen Bauchspeichels. Diese Flüssigkeit neutralisiert den in das Duodenum kommenden Mageninhalt weitgehend und bewahrt so bis zu einem gewissen Grad vor der Bildung peptischer Ulcera. Auch dieser Vorgang würde durch den Mangel an endogenem Sekretin beeinträchtigt werden. Wir haben in diesem Zusammenhang von einer sekundären Insuffizienz der exkretorischen Pankreasfunktion gesprochen. Unsere bereits veröffentlichten, vorläufigen Untersuchungen bei Ulcus-duodeni-Kranken haben Hinweise dafür gegeben, daß die sekretingesteuerte Neutralisationskapazität der Bauchspeicheldrüse bei diesen Personen gegenüber der Norm ver-

verringert ist."

3. "Die Funktion des Magens wird durch psychische, antrale und intestinale Regulationsvorgänge gesteuert. Der wichtigste Stimulator der Magensekretion ist das Verdauungshormon Gastrin, das unter der Einwirkung der Nahrung aus der Antrumschleimhaut freigesetzt wird. Auch die Pankreassekretion wird durch Gastrin beeinflußt. - Wird die Säurekonzentration im Magenantrum oder im Duodenum zu hoch, so setzen von der Duodenalschleimhaut her Regulationsmechanismen ein, die der Übersäuerung entgegenwirken. Die in der Duodenalschleimhaut gebildeten Hormone Sekretin, Pankreozymin und Enterogastron hemmen die Säurebildung im Magen, ferner wird durch Sekretin eine vermehrte Pankreassekretion ausgelöst. Aktiver Magensaft ist eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung eines Ulcus ventriculi oder duodeni. Ist die Magensäurebildung unter der Einwirkung von Gastrin dauernd verstärkt oder sind die erwähnten Hemm-Mechanismen gestört, so entstehen peptische Ulcera."

Neben dem Magensaft spielen aber bei der Ulcusentstehung sicher auch noch andere Faktoren, wie Schleimbildung, Zellregeneration u. ä. eine Rolle [22.].

Wie von mir im experimentellen Teil gezeigt wird, sind die gemachten Beobachtungen nicht für jede Ulcusgenese bindend, denn eine große Zahl bestehender und in Entwicklung begriffener Ulcera zeigen eine neutrale oder schwach alkalische Reaktion der ausgeheberten Sekret-Flüssigkeiten, ja es gibt sogar, allerdings nicht oft, Fälle, in denen überhaupt kein Verdauungseffekt im ausgeheberten Nüchternsaft beobachtet wird und trotzdem ein frisches Magenulcus festgestellt wird. In diesem Zusammenhang verdient vielleicht noch die Ansicht eines Ärzteteams des Cornell University Medical College Beachtung. Nach Auffassung von M. Lipkin ist nicht übermäßige Säurebildung, sondern eine bisher noch ungeklärte Unterbrechung des Zellwachstums die eigentliche Ursache von Magengeschwüren. Wie in oben angeführten Versuchen [23.] wurden Mäuse einem Stress ausgesetzt, dadurch, daß sie gefesselt in kleinen Käfigen gehalten wurden. Eine Analyse des Gewebes vor und nach Entstehung der durch Stress verursachten Magengeschwüre ergab eine signifikante Inhibition der Entstehung neuer Zellen in der Magenwand. Vermutlich seien durch den Stress die biochemischen Signale unterbrochen, die für die Zellteilung verantwort-

lich sind. Die Autoren schreiben weiter: Die Säure spielt bei dem Krankheitsprozeß nur eine untergeordnete Rolle. Die Zellen von Magen- und Darmwand haben nur ein kurzes Leben, das bei Menschen auf 4 - 8 Tage bemessen wird, bei Mäusen auf 4 Tage. Die jungen Zellen bilden sich an der Innenwand, wandern mit ihrer Reifung an die Oberfläche, wo sie absterben, nachdem sie junge Zellen als Ersatz zurückgelassen haben. Dieser Cyklus hängt von dem Vermögen der Zelle ab, genügend Desoxyribonukleinsäure (DNS) zu erzeugen. Nach M. Lipkin weist die Maus nach dem Stress erheblich weniger DNS-erzeugende Magenzellen auf. Das Vorhandensein geschädigter Zellen an der Oberfläche sollte normalerweise ein Zeichen für gesteigerte Erzeugung neuer Zellen sein, doch trat statt dessen eine Verlangsamung ein. Untersuchungen sind im Gange, um die möglichen Ursachen für diese Störung im Teilungsmechanismus der Zellen festzustellen. Würde sich diese Theorie als richtig erweisen, dürfte sich die Behandlung von Magengeschwürspatienten künftig nicht mehr wie bisher auf die Behandlung der geschädigten Oberflächenzellen beschränken, sondern man müßte versuchen, die Zellwachstumsanomalie zu korrigieren.

C EXPERIMENTELLER TEIL

1. Papierchromatographie und photometrische Auswertung von Verdauungssäften vor und nach Albuminverdauung

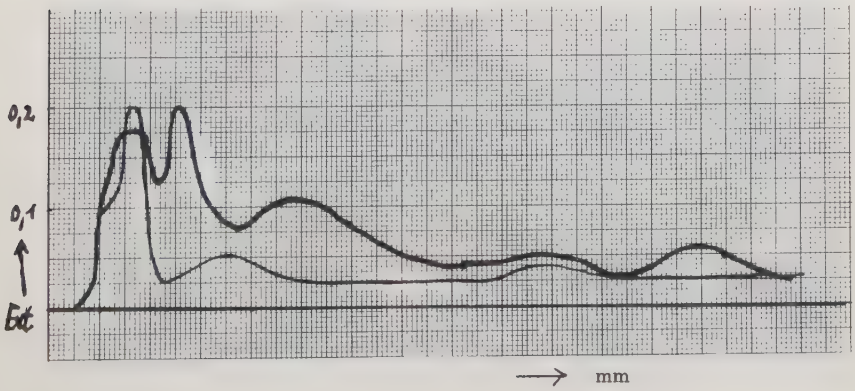
a) Methodik

5 ml Nüchternsaft von Magenpatienten, mit Magensonde entnommen, wird mit 100 mg im Exsiccator vorgetrocknetem Albumin gut verrührt. (Bei geringeren Mengen von Magensaft werden die zugesetzten Albuminmengen entsprechend verringert.) Nach genügender Suspension werden je 3,6 ml (4 x 0,9) des einen Ansatzes sofort auf 12 cm breite Streifen Wathmann I-Papier aufgetragen und 12 Std. mit Patridge-Gemisch (Butanol, Eisessig, Wasser 4 : 1 : 1) chromatographiert. Nach Herausnehmen der Papiere und Trocknen Entwicklung mit Ninhydrin-Reagens, durch Cd^{2+} stabilisiert. In gleicher Weise wird der Hauptversuch nach 6 Stunden Digestion im Thermostaten bei 36^{o} behandelt. Die Chromatogramme werden mit dem Gerät Elphor H der Fa. Bender u. Hobein photometriert. Die hier folgenden 4 Versuche stammen aus einer größeren Serie. Auf eine quantitative Auswertung wurde hier verzichtet.

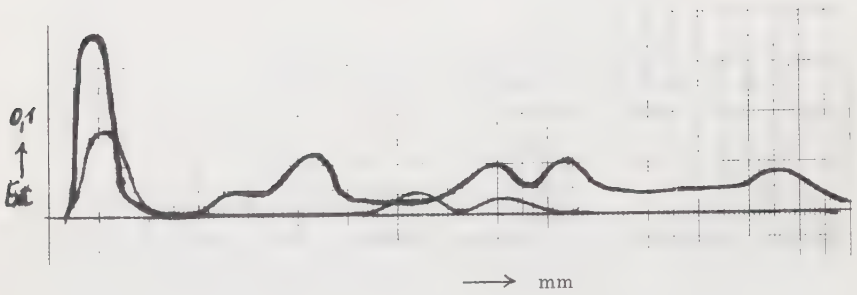
b) Versuche

Schwach ausgezogene Kurve: Kontrollversuch
Stark ausgezogene Kurve: Digestionsversuch

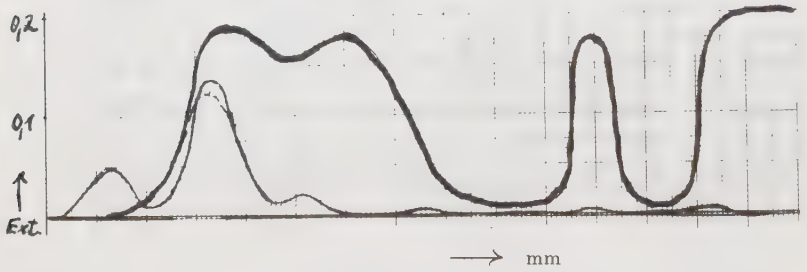
1. Patient E. Lazarides p_H 7,7



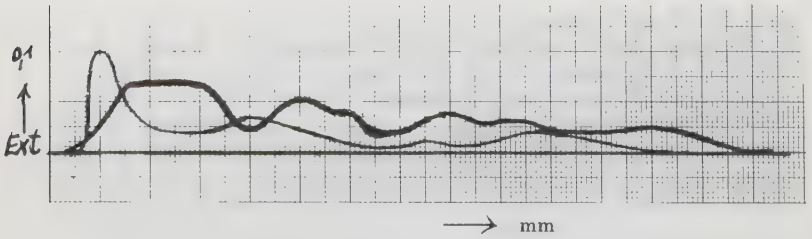
2. Patient W. Kasatkin p_H 6,7



3. Patient A. Meier p_H 2,0



4. Patient H. Barz p_H 1,5



Man erkennt in allen Fällen eine deutliche Überhöhung (Extinktionszunahme) in den Digestionsversuchen gegenüber den Kontrollen, auch das Auftreten neuer Banden. Diese werden durch enzymatischen Abbau von Albumin verständlich.

2. Verdauungsversuche mit sauren und neutralen (schwach alkalischen) Magensäften

a) Versuchsanordnung

Die Zusammensetzung der Ansätze ist die gleiche wie oben angegeben. Kontroll- und Digestionsversuche in Einzelansätzen. Die Unterbrechung und Enteiweißung erfolgt mit einem Gemisch von Methanol und 10 % Formalin (40 %) durch 2 Min. kochen. Die Ansätze werden sofort durch Filtertiegel G 3 gesaugt, die vorher über P_2O_5 zur Gewichtskonstanz getrocknet waren. Die Tiegel mit den Eiweißfällungen wurden unter gleichen Bedingungen getrocknet und analytisch gewogen. Um die Brauchbarkeit der Methodik zu prüfen, wurden 5 Ansätze (80 mg Albumin und 4 ml Wasser) in oben angegebener Weise verarbeitet. Es wurden folgende Gewichte erhalten: 75,1 75,4 75,4 76,1 75,7. Die Standardabweichung errechnet sich zu:

$$s = \text{——————} = 0{,}364$$

Die angewendete Methodik kann also bei der geringen Streuung als zuverlässig bezeichnet werden.

b) Versuche

Albuminabbau durch Magensäfte

Nr.	p_H	Name	mg Alb.
1	1,5	Tabone	15,5
2	1,8	Eder	67,6
3	1,5	Petersen	69,0
4	2,0	Giannos	30,0
5	1,8	Badura	72,2
6	1,7	Kriegelstein	0,0
7	1,9	Falkenhain	33,4
8	1,8	Work	16,3
9	1,9	Ernst	30,9
10	1,8	Holzinger	24,5

(Verdautes Albumin i. mg)

Nr.	p_H	Name	mg Alb.
1a	7,0	Globig	19,0
2a	7,5	Hagg	54,4
3a	7,6	Schneider	33,0
4a	7,8	Hestermann	19,4
5a	7,1	Decker	8,2
6a	7,5	Noack	14,3
7a	7,6	Schneider	76,7
8a	6,9	Swatek	0,0
9a	6,9	Jakobi	35,0
10a	7,6	Wolf	40,0

Beschreibung und Diskussion

Zu vorstehenden Versuchen wurden nur Patientenmagensäfte verwendet, deren p_H-Bereiche 1,5 - 2,0 und 6,9 - 7,8 umfaßte. Es wurde also eine Alternative zwischen sauren und neutralen (schwach alkalischen) Säften getroffen, um von vornherein eine Unsicherheit in der Beurteilung auszuschließen, die durch evtl. Einfluß katheptischer Fermente entstanden wäre, da die p_H-optima nicht scharf voneinander abgrenzbar sind (s. auch Tab. I). Auffallend war, daß die Zahl der zur Untersuchung anlaufenden Fälle mit neutraler Reaktion der Magensäfte etwa doppelt so hoch war, wie diejenige mit saurer Reaktion. Dies könnte jedoch bei der relativ geringen Anzahl untersuchter Patienten auf Zufall beruhen.

Bereits die Mittelwerte der Serie I und II weichen nicht stark voneinander ab (I 35,9 II 30,0). Eine exakte Beurteilung der Versuche ergibt erst eine Signifikanzberechnung. Da die Zahl der Stichproben relativ klein ist, wurde an der Stelle der üblichen Normalverteilung die t-Verteilung verwendet und hierfür die Formel

$$t = d \cdot \frac{N^2 - N}{(x_1 - M_1)^2 + (x_2 - M_2)^2}$$

benutzt.

(Einzeldaten : $2N - 2 = 18$)
(Freiheitsgrade : $d = M_1 - M_2 = 5,94$)
$(x_1 - M_1)^2 = 5703,85$; $N^2 - N = 90$.
$(x_2 - M_2)^2 = 4746,5$.
Daraus berechnet sich $t = 0,55$

Nach der Tabelle für die t-Verteilung [24.] liegt der Wert 0,55 unterhalb des Grenzwertes 1,33 (20 % Wahrscheinlichkeit). Demnach besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Serie I und II, eine Bestätigung der Tatsache, daß in den untersuchten Fällen die Verdauungswirkung beider Serien ungefähr die gleiche ist. Im Fall 2a und 7a findet sogar ein recht erheblicher Albuminabbau statt. Da diese Effekte nicht durch Pepsineinwirkung (siehe Tab. I) erklärt werden können, müssen andere Vorstellungen entwickelt werden. Häufig sind nun in der Klinik bei Affektionen im oberen Duodenum, z.B. bei entzündlichen Prozessen im Leber-Gallenbereich und auch allgemein Störungen der Pylorusfunktion beobachtet worden. Dieser

arbeitet bekanntlich reflektorisch so, daß in bestimmtem Rhythmus Speisebrei aus dem Magen in den Dünndarm gepreßt wird. Die Störung dieses Mechanismus zeigt sich nun darin, daß der Pylorus mehr oder weniger häufiger geöffnet bleibt, als normalerweise und daß gleichzeitig ein Rückstrom von Duodenalsaft in den Magen erfolgt. An diesem Vorgang kann wohl ohnehin nicht gezweifelt werden sowohl durch Röntgenuntersuchung als durch den Nachweis von Gallensekret im Magen, im besonderen auch dadurch, daß die p_H-Werte des Magensaftes oft über 7 liegen, was durch Anacidität allein im Magen nicht erklärbar wäre. Bei vernarbtem Ulcus und Pylorusstenose findet man meist eine normale Acidität. Bereits Sahli [25.] schreibt sehr ausführlich über die angegebenen Anomalien der Verdauung und stellt diese Befunde in Parallele zu dem Rückstrom von Mageninhalt bzw. Magensaft in den Ösophagus. Er hat hierfür den Namen "Reflux" geprägt. Hier seien einige Äußerungen Sahlis' selbst angeführt im Zusammenhang mit experimentellen Untersuchungen:

"Der Beweis, daß Duodenalsaft (im Magen) vorliegt, kann, falls die Flüssigkeit neutral oder alkalisch reagiert, dadurch geführt werden, daß man nachweist, daß dieselbe bei alkalischer Reaktion verdaut. Man bringt zu diesem Zweck die Flüssigkeit mit einigen durch Magdalarot gefärbte Fibrinflocken in den Brutofen, nachdem man sie, wenn nötig, durch Zusatz von 1 %iger Sodalösung deutlich alkalisch gemacht hat. Die Fibrinflocken werden dann durch den Gehalt der Flüssigkeit an Trypsin rasch verdaut, wobei sich diese rot färbt. Reagiert die Flüssigkeit bei Ausheberung sauer, so ist der Trypsinnachweis oft nicht möglich, weil das Trypsin durch die Pepsinwirkung des Magens in saurer Lösung rasch zerstört wird."

In unseren eigenen Versuchen haben wir absichtlich an dem p_H des ausgeheberten Magensaftes nichts geändert, um unter den jeweils bestehenden Bedingungen die Wirkung der Verdauungssekrete zu untersuchen. Zudem muß ja ein Trypsineinfluß bei saurer Reaktion ohnehin ausgeschlossen werden.

Wenn also bereits bei normaler Motilität des Magens und oberen Duodenums häufig dessen Inhalt in den Magen zurücktreten kann, um so mehr ist dies bei chronischen Reizzuständen in diesem Gebiet anzunehmen oder zu erwarten, wie sie im Gefolge von Duodenal- und Pankreasaffektionen auftreten. Man würde also eine derartige Dysfunktion in Analogie zu dem oft beobachteten Rückstrom von Mageninhalt in den Ösophagus ebenfalls als Reflux zu bezeichnen haben. Wenn man in derartigen Fällen

einen Rückstrom von Darmsäften (Trypsin, Enterokinase) feststellt, sind damit die Voraussetzungen für einen Albuminabbau im Magen, evtl. auch für eine Andauung der Magenwand und eines tryptischen Magenulcus vorhanden. Es ist aber durchaus verständlich, daß bei bestehendem Ulcus während der Entnahme von Magensaft der Pylorus gerade geschlossen ist, so daß im Versuch kein Albuminabbau gefunden wird (Tab. 5a und 8a). Eine andere Möglichkeit wurde bereits früher beschrieben und in einer Stressreaktion und einer Degeneration geschädigter Oberflächenzellen gesehen [20.].

3. Messung der tryptischen Verdauung nach Zusatz von reinstem Lactoglobulin zu Magensaft mittels Hochspannungselektrophorese

Die quantitative Zusammensetzung der Verdauungsansätze ist analog derjenigen, wie auf Seite 13 beschrieben. Der Kontrollversuch ist reiner Magensaft, der Hauptversuch Magensaft + Lactoglobulin. Dieses wurde uns freundlicherweise von Herrn Priv. Doz. Dr. G. Braunitzer zur Verfügung gestellt. Nach dem Auftragen der Ansätze wurde das Papier mit einem Puffergemisch (20 ml Pyridin, 8 ml Eisessig ad 1 Liter) besprüht. p_H 5,25. Dauer der Elektrophorese 2 Std. Spannung 3,4 KV.

Pat. Uhlig, Charl. p_H 7,2

Hauptversuch Kontrolle

4. Über eine neue, in der Klinik anwendbare Methodik zur Trypsinbestimmung

Es gibt bereits zahlreiche andere Methoden der Trypsinbestimmung. Ein modernes Verfahren beruht auf der Spaltung von Casein durch Trypsin[26.]. Es entstehen Bruchstücke, deren Tyrosin- und Tryptophangehalt durch Messung der Extinktion bei 28 mμ bestimmt wird. Die Meßbereiche der von uns entwickelten Methodik fallen annähernd in die von M. Kunitz angegebenen Größen.

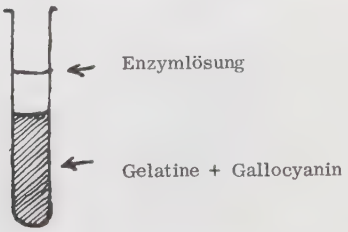
Prinzip der Trypsinbestimmung

Gelatine wird durch Pankreasenzyme in Gegenwart von Gallocyanin verdaut. Das Restgewicht der Gelatine wird gravimetrisch bestimmt. Der im Überstand enthaltene Farbstoff ist ein Maß für die vorhandene Enzymmenge und kann durch UV-Messung erfaßt werden.

Methodik

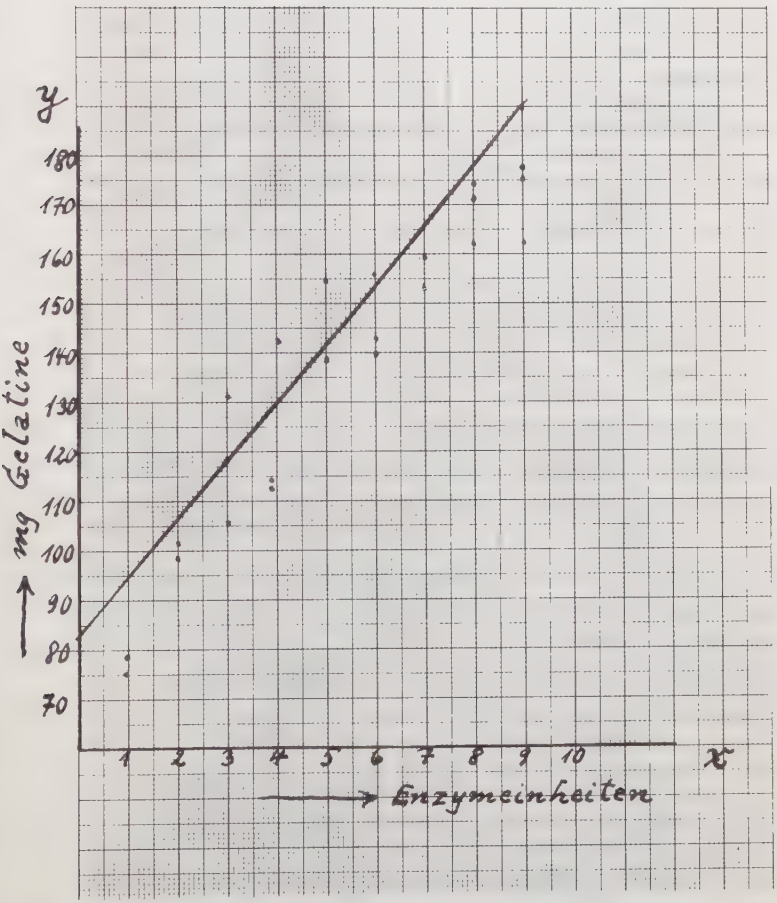
1. 10 g Gelatine werden in 100 ml Phosphatpuffer p_H 8,0 (m/15) unter Zusatz von 20 mg Gallocyanin[x.)] bis zur Lösung des Farbstoffes aufgekocht. Die Lösung wird sofort noch heiß in kleine Reagensgläser (Innendurchmesser 8 mm) gegossen, die ca. zur Hälfte zu füllen sind. Nach ruhigem Stehen wird die Gelatine fest.

2. 1 g Pankreatin (E. Merck) = 1 000 IE werden in 100 ml Puffer (s. oben) kalt gelöst. 1 ml der Enzymlösung enthält demnach 10 IE. Man stellt eine Verdünnungsreihe her bis zu 1 IE, wägt die Röhrchen und füllt darauf je 1 ml Enzymlösung in diese. Dann läßt man die Ansätze 6 Std. bei 30° im Brutschrank stehen.



Danach werden die Überstände in eine Kuvette zur sofortigen UV-Messung abgegossen. Die Rückstände werden 1 mal mit dest. Wasser ausgewaschen und 2 Std. i. V. über Chlorcalcium getrocknet und analytisch gewogen. Die Gewichtsdifferenzen vor und nach der Digestion sind ein Maß für die Menge verdauter Gelatine.

Ergebnis



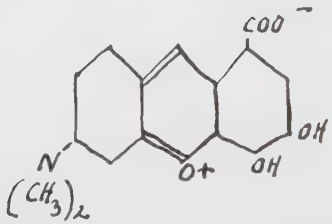
Vorstehende Kurve drückt die Beziehung zwischen den angewendeten Enzymeinheiten und dem Gewicht der abgebauten Gelatine aus. Da die Einzelbeobachtungen etwas streuen, wurde eine Regressionsgerade berechnet, die in der Korrelation zwischen x und y eine lineare Beziehung ergibt[27.]:

$$y = 82,7 + 12,01 \cdot x$$

(Einzeldaten: a = 82,7, Mx = 4,52, My = 137)

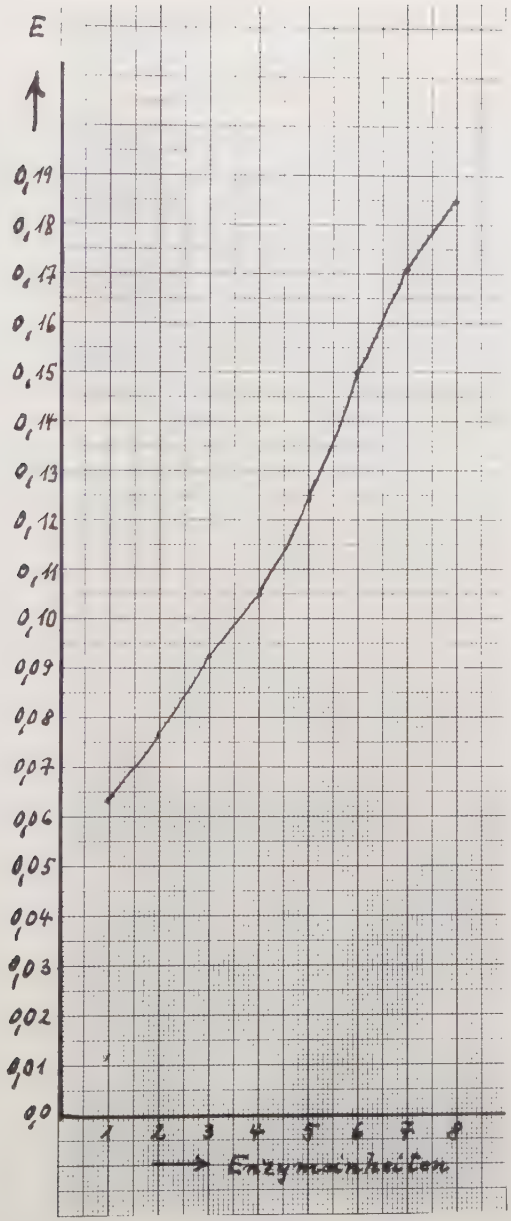
Anmerkung:

Gallocyanin:



Die beschriebene Methodik ist zur Verdauung von Gelatine durch Pepsin-HCl nicht verwendbar, da diese hierdurch nicht angegriffen wird. Dieser Befund steht im Widerspruch zu der Behauptung, daß Gelatine durch Pepsin-HCl gespalten wird [28.].

Schließlich ist es möglich, durch Messung der UV-Absorption der durch Gallocyanin gefärbten Überstände auf die Enzymeinheiten zu schließen. Eine derartige Bestimmung sei in folgender Kurve wiedergegeben, wobei die Extinktionswerte nach Abzug des Kuvettenblindwertes erscheinen. Wellenlänge 578 mμ.


E
0,19
0,18
0,17
0,16
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0,0
1
2
3
4
5
6
7
8
Enzymschritten

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Dissertation werden Beweise für die Tatsache erbracht, daß in besonders gelagerten Fällen Duodenalsekret in den Magen zurückströmen und dort eine Verdauungswirkung ausüben kann. Diese wird durch Abnahme dem Magensaft zugesetzten Albumins nachgewiesen. Das Ergebnis liegt in papierchromatographischen, photometrischen und gravimetrischen Befunden vor. Durch die Anwendung von Hochspannungselektrophorese wird der Abbau von reinem Lactoglobulin durch Magensaft gezeigt. Zusammenfassend kann in vielen Fällen eine tryptische Verdauung im Magen als Ursache von Magenulcera angenommen werden.

Eine neue, in der Klinik brauchbare Methodik der Trypsinbestimmung wurde entwickelt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H. W. Schreiber und W. M. Bartsch, Chir. Univ. Klinik Bonn: Z. Chir. 90, 1911, 1965
2. Herriot, R. M., J. gen. Physiol. 24, 325, 1940/41
3. Masch u. Huchting, H. S., 301, 49, 1955
4. Grassmann, W., Ergebn. der Enzymforschung, Nord-Weidenhagen Bd. 1, 129, 1932.
5. Krzysanek, F. W. und Flaschenträger, B., Handbuch der Physiol. Chemie Bd. II/1a Seite 30, 1954.
6. Richmond et al. Gastroenterologie 29, 1017, 1955
7. Buchs, S. u. Freudenberg, E., Ergebnisse d. Inneren Med. u. Kinderhk. 2, 544, 1951.
8. Holter u. Li, Acta chem. Scand. 4, 1321, 1950.
9. Tietze, F., J. biol. Chem. 204, 1, 1953
10. Di Sant' Agnese et al. Pediatrics 19, 252, 1957.
11. Leuthardt, F., Lehrbuch d. Physiol. Chemie, 13. Aufl. 197
12. Neurath u. Schwert, Chem. Rev. 46, 69, 1950.
13. Fichman, W. H. in Sumner u. Myrbäck, The Enzymes Bd. I, 2. Teil, New York 1951, bes. Seite 13 u. 769.
14. Seelig, H. P., Med. Welt Nr. 39, 2275, 1967.
15. Greengard, M. L., The Hormons Bd. I, New York 1948.
16. Grossmann, M. L., Nature 166, 270, 1950.
17. Ross, G. J. M., Vitamins and Hormons 16, 179, 1958.
18. Grassmann, W., Kolloid - Zeitschrift 77, 205, 1936.
19. Hollander, F., Felberg, R. S., Biol. Chem. 140, 62, 1941.

20. Guth, P. H. und Hall, P., Gastroenterology 50, 562, 1966.

21. Demling, H. Gastroenterologia 102, 129, 1964.
und Acta Gastroenterol. Belgica 27, 655, 1964.

22. Bericht über die 4. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung am 22. und 23. Oktober 1966.

23. Bericht eines Ärzteteams des Cornell University Med. College 1967.

24. Haseloff - Hoffmann, Kleines Lehrbuch der Statistik, Berlin 1965, S. 137.

25. Sahli, H., Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden I, 1928, 858 u. 859.

26. Kunitz, M. J., J. gen. Physiol. 30, 291, (1947).

Bergmeyer, H. U., Verlag Chemie 1962, S. 813 ff. Methoden der Fermentforschung Bd. 2, 2015, (1941).

27. Haseloff - Hoffmann, Kleines Lehrbuch der Statistik, Berlin 1965, S. 173.

28. Bamann, E. und Myrbäck, K., Methoden der Fermentforschung Bd. 2, 1941, Seite 2015.

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Dr. Helmut Niemer für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten zu danken, desgleichen Herrn Chefarzt Dr. Siegfried Bosl für die Zurverfügungstellung des Untersuchungsmaterials und sein Interesse an der Gesamtproblematik.

Die Untersuchungen über Ulcusgenese sind durch die vorliegende Dissertation nicht abgeschlossen. Nach weiteren Ergebnissen experimenteller Art werden diese von Herrn Prof. Dr. Dr. H. Niemer und Herrn Chefarzt Dr. S. Bosl zu einem späteren Zeitpunkt in einer gesonderten Veröffentlichung ausführlich behandelt und diskutiert werden.

Lebenslauf

Ich, Ingrid Glasl, wurde am 14.6.1941 als Tochter der Eheleute Glasl Rudolf und Paula, geb. Holzbauer, in München geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Lenggries. Nach dem Besuch des Gymnasiums machte ich 1962 die Reifeprüfung bei den Armen Schulschwestern am Anger in München.

Zum Wintersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München für das Studienfach Zahnheilkunde. Das Physikum legte ich nach dem Sommersemester 1965 in München ab, das Staatsexamen nach dem Wintersemester 1967/68 ebenfalls hier.